

Classification des lymphomes

Thierry Jo Molina*

Une nouvelle classification des lymphomes a été publiée en 2008 sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).¹ Cette classification est le résultat d'un projet collaboratif des Sociétés européenne (*European Association for Haematopathology* [EAHP]) et

américaine (*Society for Hematopathology* [SH]) d'hématopathologie et a bénéficié de l'expertise de cliniciens hématologues ; c'est donc réellement une classification clinico-pathologique. Les lymphomes sont des proliférations tumorales

de cellules lymphoïdes de phénotype B ou de phénotype T/NK (*natural killer*). Il existe trois grands groupes de lymphomes : les lymphomes hodgkiniens, les lymphomes non hodgkiniens à cellules B, les lymphomes non hodgkiniens à cellules T. Cette classification définit plus de 70 types ou sous-types de lymphomes sur la base des données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques. Pour chaque entité, la classification doit être fondée si possible sur la cellule d'origine (fig. 1A et fig. 2). En fait, le plus souvent, cette cellule représente plutôt le stade de différenciation de la cellule tumorale. Cette classification ne prévoit plus de différencier les lymphomes en faible ou haute malignité, ou en indolents ou agressifs.

Principes généraux de la classification

Pour chaque entité de lymphome, plusieurs critères sont définis :

- la topographie prédominante, ganglionnaire, splénique, médullaire, sanguine ou extraganglionnaire (p.ex. lymphome B du MALT) ;
 - les données épidémiologiques (fréquence, âge de survenue [p. ex. lymphome B du sujet âgé associé au virus d'Epstein-Barr]), ou la présentation clinique, notamment l'existence de signes généraux, l'extension tumorale (p. ex. atteinte médullaire osseuse) ainsi que des signes biologiques (pic sérique monoclonal...).
- Le terrain (déficit immunitaire, p. ex. infection par le virus de l'immunodéficience humaine, transplantation d'organe) ainsi que l'origine ethnique ou géographique influencent fortement le type histologique du lymphome ;

- le rôle d'agents infectieux dans l'origine et/ou la progression du lymphome est également précisé dans la mesure où son contrôle peut permettre, dans certains cas, une régression de la tumeur. C'est le cas pour les virus d'Epstein-Barr (EBV), HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus 1*), HHV-8 (*human herpesvirus 8*), le virus de l'hépatite C et les bactéries (de type *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*...) qui sont les plus impliqués ;

FIGURE 1A
Lymphogenèse B.

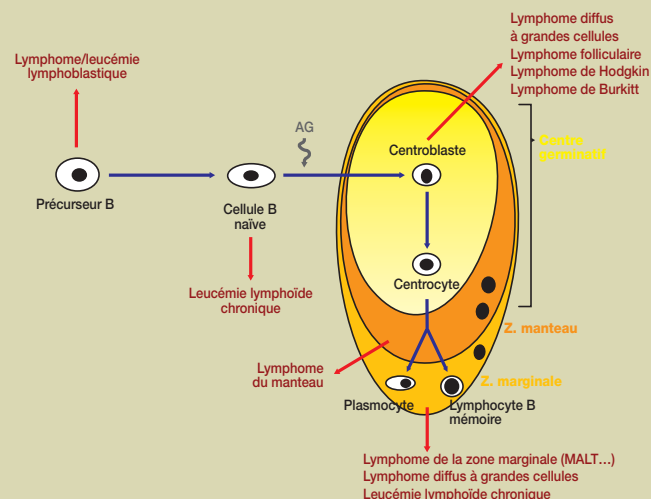
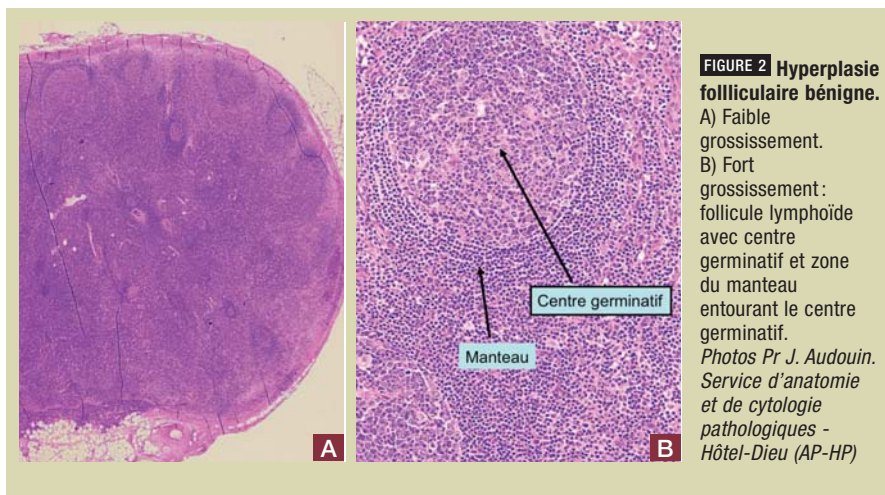


FIGURE 1B Origine cellulaire des lymphomes B.

* Université Paris-Descartes, service central d'anatomie et de cytologie pathologiques « Jacques Delarue », Hôtel-Dieu (AP-HP), 75181 Paris Cedex 04.
thierry.molina@htd.ap-hop-paris.fr



– les données morphologiques, taille des cellules, forme du noyau, aspect de la chromatine, taille, répartition et nombre des nucléoles, aspect et affinités tinctoriales du cytoplasme. L'architecture de la prolifération tumorale, les lésions associées sont également précisées ;
– les données immuno-phénotypiques ; la détection sur coupes histologiques d'antigènes exprimés par les cellules tumorales est

fondamentale pour séparer les lymphomes B des lymphomes T/NK et pour reconnaître différentes entités de lymphomes B ou T. Toutefois, alors que l'expression de certains antigènes est fortement associée à certaines entités, elles ne sont le plus souvent pas spécifiques de ces entités ;
– les données génétiques ; la mise en évidence d'anomalies génétiques dans certaines entités de lymphome est un complément capital pour la

classification. Il s'agit le plus souvent de translocations responsables de réarrangement de gènes, mais il peut s'agir également de délétions (del), d'amplifications (amp) ou de mutations. Alors que ces anomalies prennent une place croissante dans de nombreux lymphomes à petites cellules B et dans les leucémies lymphoblastiques B, la pathogénie moléculaire de nombreux lymphomes T ou NK est mal connue. Les profils d'expression génique prennent une place croissante dans la compréhension de la pathologie moléculaire mais leur rôle dans la classification reste encore à mieux définir.
Le tableau ci-après représente les principales caractéristiques des lymphomes les plus fréquents.

Les lymphomes hodgkiniens représentent 20 à 30 % des lymphomes de l'adulte, essentiellement représentés par le lymphome hodgkinien classique. Les profils d'expression génique ont montré dans ce lymphome, dont l'origine lymphocytaire B des cellules tumorales a été démontrée dans la majorité des cas, des voies de signalisation commune avec le lymphome à grandes cellules B du médiastin.

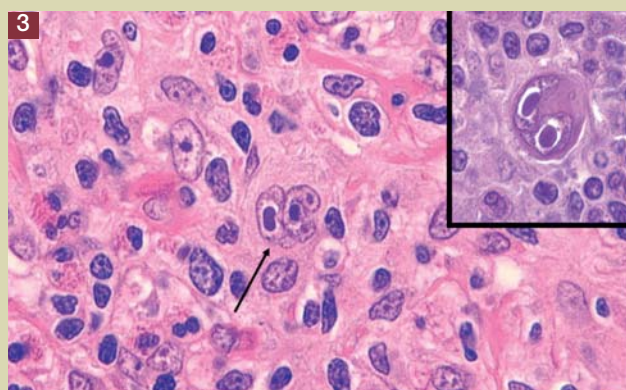


FIGURE 3 Lymphome hodgkinien classique: cellules tumorales de type Reed-Sternberg (flèche, encart).

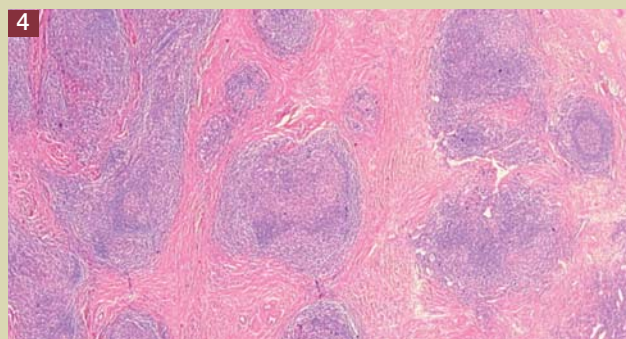
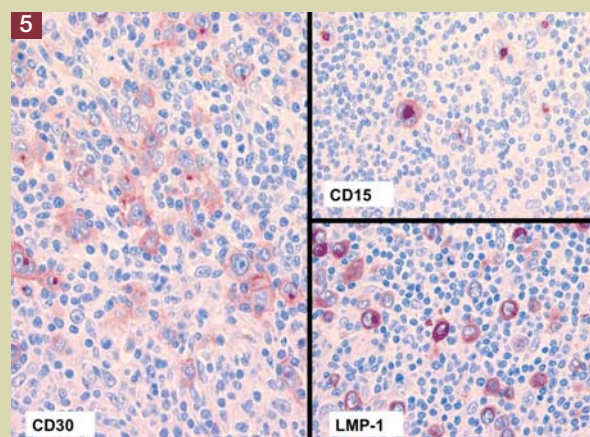


FIGURE 4 Lymphome Hodgkinien classique: sclérose nodulaire.

FIGURE 5 Lymphome hodgkinien classique: les cellules tumorales expriment CD15, CD30 et LMP-1.
Photos Pr J. Audouin.
Service d'anatomie et de cytologie pathologiques - Hôtel-Dieu (AP-HP).



TABLEAU

Caractéristiques des principaux lymphomes de l'adulte

	Lymphome hodgkinien		Lymphome non hodgkinien			
Fréquence des trois groupes de lymphomes	30					
Types histologiques de lymphomes	Lymphome hodgkinien classique	Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire	Lymphome lymphocytaire/LLC-B	Lymphome à cellules du manteau	Lymphome folliculaire	Lymphome de la zone marginale de type MALT
Siège de prédilection des lésions	Ganglions, thymus	Ganglions	Ganglions, sang, moelle osseuse	Ganglions, moelle osseuse, sang, rate, tube digestif	Ganglions, moelle osseuse	Estomac, glandes salivaires, poumon, conjonctive oculaire, peau, thyroïde
Fréquence à l'intérieur des groupes	95	5	12	7	29	9
Morphologie	Cellules de Reed-Sternberg	Cellules tumorales de type Hodgkin Prédominance lymphocytaire ou « pop-corn »	Petites cellules lymphoïdes à noyau le plus souvent arrondi	Cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne, à noyaux à contours souvent irréguliers	Association à des degrés variables de centrocytes et centroblastes	Cellules de taille petite à moyenne, dites marginales, parfois monocytoides associées à des plasmocytes et des immunoblastes
	Importante population (lymphocytaire, histiocytaire, éosinophile, plasmocytaire) réactionnelle	Transformation progressive des centres germinatifs	Présence de centres de prolifération	Présence d'une architecture nodulaire ou diffuse avec topographie du manteau	Présence d'une architecture folliculaire	Présence de lésions lymphoépithéliales (destruction des cellules épithéliales par les cellules tumorales)
	Fréquence de la sclérose nodulaire				Soit de bas grade (1-2) lorsque prédominant des centrocytes, soit de grade 3B lorsque les centroblastes représentent la seule population tumorale	
Immunophénotype	CD15+, CD30+, LMP1+/- (EBV), CD20-/+ (minorité de cellules positives)	CD20+, CD15 -, CD30 -, EMA+, LMP1- (EBV)	CD20 faible, CD5+, CD23+	CD20+, CD5+, CD23 -, cyclineD1+	CD20+, CD10+, Bcl-6+, Bcl2+	CD20+, CD5 -, CD10 -, IgD -
Anomalies génétiques fréquentes	Amp 9p23-24, 2p	Réarrangement de bcl-6	del 13q14.3, trisomie 12, (voir LLC)	t(11;14) (q13;q32)	t(14;18) (q32;q21);	t(11;18) (q21;q21) t(14;18) (q32;q21) t(3;14)(p14.1;q32) t(1;14)(p22;q32)
					rarement réarrangement de bcl-6 (grade 3B le plus souvent);	Facteurs de résistance au traitement antibiotique
Gènes ou voies moléculaires impliqués dans la pathogénie	Activation de la voie NF-Kappa B, de la voie JAK-STAT		MicroRNAs miR-15a et miR16-1 dérégulés	Surexpression de la cycline D1	Surexpression de bcl-2	Dérégulation transcriptionnelle de MALT1, bcl10 ou foxP1
			2 profils d'expression selon l'expression de ZAP70 et le profil de mutation du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines			

EBV : virus d'Epstein-Barr ; Ig : immunoglobulines ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; NK : Natural Killer. Voir figures 3 à 6.

Lymphome hodgkinien à cellules B

63				
Lymphome de la zone marginale splénique et ganglionnaire	Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome de Burkitt	Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin	Lymphome diffus à grandes cellules B NOS
Rate, ganglion, moelle osseuse, sang	Moelle osseuse (macro-globulinémie de Waldenström)	Intestin, ganglions dans les formes sporadiques	Ganglions cervicaux et médiastinaux. Thymus	Ganglions, extraganglionnaires (40 %)
2,9	1,4	0,8	3	35
Cellules de taille petite à moyenne de type marginal associées à des immunoblastes, des plasmocytes	Cellules lymphoïdes de petite taille associées à des cellules lymphoplasmocytoides et des plasmocytes	Cellules lymphoïdes de taille moyenne	Cellules lymphoïdes de grande taille à cytoplasme parfois clair avec fibrose	Cellules lymphoïdes de grande taille (centroblastes, immunoblastes, cellules anaplasiques)
Architecture nodulaire avec colonisation des follicules lymphoïdes réactionnels		Aspect cohésif, monotone, riche en mitoses		
CD20+, IgD+, CD5-, CD10 -	CD20+, CD5 -, CD10 - IgM+ cytoplasmique	CD20+, CD10+, Bcl2 -, Ki-67 + (100 % des cellules)	CD20+, CD30+, MAL+	Deux sous-groupes : CD20+ CD10+, Bcl6 + (sous-type centrofolliculaire) ; CD20+, CD10-, IRF4/MUM1 + (sous-type non centrofolliculaire)
del 7q31-32, trisomie 3, trisomie 8		t(8;14) (q24;q32) t(2;8) (p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	Amp 9p24, 2p15	Rearrangement de bcl2 (20 %), bcl-6 (30 %), c-myc (10 %)
		translocations impliquant c-myc		
		Activation de c-myc	Activation de la voie NF-Kappa B de la voie JAK-STAT	Deux profils d'expression génique : centrofolliculaire (CD10, LMO2, bcl-6...) et activé B périphérique (mum-1/IRF4, Foxp1)
				Amp rel, réarrangement bcl-2 (profil centrofolliculaire) ; Activation NF-KappaB (profil activé B périphérique)

Lymphome non hodgkinien à cellules T/NK

7		
Lymphome T périphérique NOS	Lymphome T angio-immunoblastique	Lymphome/leucémie lymphoblastique T
Ganglions	Ganglions	Tumeur médiastin, antérieur dans les formes lymphomateuses
26	18,5	Moins de 5 %
Cellules lymphoïdes de taille moyenne à grande	Cellules de taille petite à moyenne à cytoplasme clair	Cellules de taille moyenne, d'allure blastique, riches en mitoses
	Hyperplasie vasculaire, éosinophiles, plasmocytes, immunoblastes B EBV+, expansion du réseau de cellules folliculaires dendritiques	
CD3+, CD10 -, PD1-, CXCL13 -	CD3+, CD10+, PD1+, CXCL13+ : cellule T folliculaire auxiliaire	CD3+, Tdt+, CD10+, CD1a, CD34+
		Translocations des gènes du récepteur T avec d'autres gènes
		HOX11, HOX11L2, TAL1, LYL1...

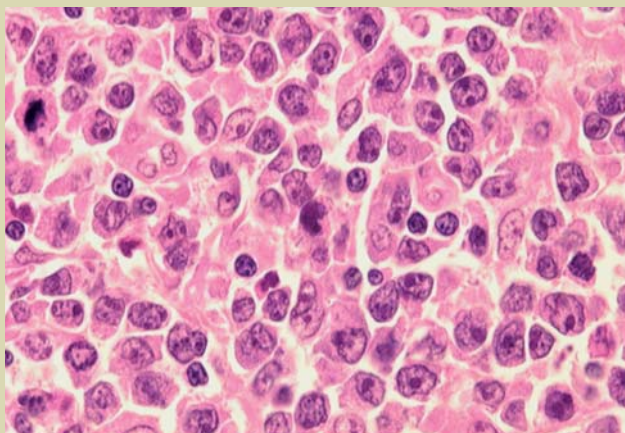


FIGURE 6 Lymphome diffus à grandes cellules B.

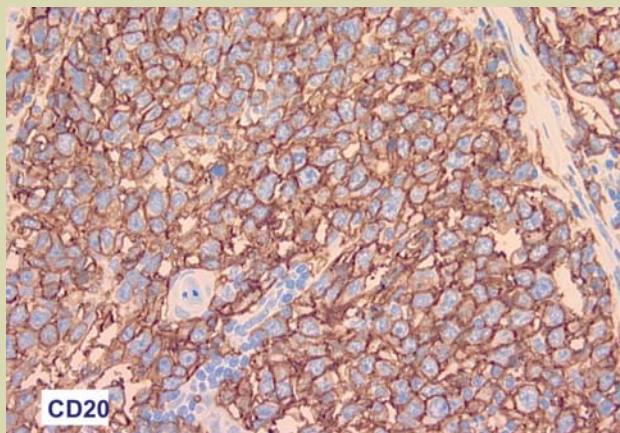


FIGURE 7 Lymphome diffus à grandes cellules B : les cellules tumorales expriment CD20 sous forme d'une vive positivité membranaire.

Collection Pr J. Audouin. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques - Hôtel-Dieu (AP-HP).

D'ailleurs, dans de rares cas de tumeurs du médiastin, le lymphome est un lymphome B inclassable avec des aspects intermédiaires entre lymphome hodgkinien classique et lymphome diffus à grandes cellules B. Le lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire (également appelé de type Poppema) est totalement différent du lymphome hodgkinien classique dans sa présentation histologique et clinique ; son traitement aussi est particulier.

Les lymphomes non hodgkiniens à cellules B sont les plus fréquents et la classification de l'OMS sépare les néoplasies de précurseurs lymphoïdes B, appelées lymphomes/leucémies lymphoblastiques B, des proliférations lymphoïdes B matures qui sont représentées dans la majorité des cas par le lymphome diffus à grandes cellules B (35 à 40 %) et le lymphome folliculaire (20 à 25 %). Les autres principales entités de lymphomes B matures sont décrites dans le tableau. Le lymphome diffus à grandes cellules B peut se présenter de novo ou résulter de la transformation d'un autre type de lymphome (LLC-B, folliculaire, zone marginale, Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire. De nombreux travaux anatomocliniques ainsi que de nouvelles données moléculaires ont permis de séparer le lymphome diffus à grandes cellules B en plusieurs sous-entités ; par exemple, le lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T, le lymphome à

grandes cellules B primitif du médiastin, le lymphome diffus à grandes cellules B associé à l'EBV du sujet âgé. Quand le lymphome n'est pas classable dans ces entités, ce qui est le plus fréquent, il est alors nommé lymphome diffus à grandes cellules B NOS (*Not Otherwise Specified*). Il peut toutefois être classé selon les données moléculaires et, par analogie probable avec la cellule originelle, en lymphome de type centrofolliculaire ou de type B activé, ce dernier étant réputé de moins bon pronostic sous traitement. Cette sous-classification reste encore difficile à obtenir en routine diagnostique et la correspondance avec les sous-groupes immunophénotypiques de type centrofolliculaire ou non centrofolliculaire n'est pas optimale. Enfin, dans de rares cas, le lymphome B est inclassable, ayant des aspects morphologiques, phénotypiques et moléculaires intermédiaires entre le lymphome de Burkitt et le lymphome diffus à grandes cellules B. Cela arrive notamment quand l'anomalie moléculaire majeure du lymphome de Burkitt (réarrangement de l'oncogène *c-myc*), également présente dans une minorité de cas de lymphome diffus à grandes cellules B, est associée à d'autres translocations (*bcl-2*, *bcl-6*...).

Les lymphomes T/NK sont rares et représentent chez l'adulte, en Europe, moins de 15 % des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. La classification OMS sépare les néoplasies de précurseurs lymphoïdes T

immatures appelées lymphomes/leucémies lymphoblastiques des lymphomes T dits périphériques, constitués de lymphocytes T matures. Nos connaissances actuelles sur la différenciation lymphocytaire T sont insuffisantes pour permettre une classification basée sur des stades de différenciation. La séparation des entités se fait surtout sur la présentation clinique, leucémique (rare), à prédominance ganglionnaire (la plus fréquente) ou extraganglionnaire (très rare en dehors des localisations cutanées). Parmi les formes ganglionnaires, on distingue le lymphome T périphérique NOS, le lymphome T angio-immunoblastique, dont l'origine lymphocytaire T folliculaire auxiliaire a été récemment démontrée, le lymphome anaplasique à grandes cellules ALK + (*anaplastic lymphoma kinase* +) [fréquent chez l'enfant]. Les localisations cutanées prédominent dans les formes extraganglionnaires, avec principalement le mycosis fongoïde. Les lymphomes T/NK de type nasal sont très rares en Europe. •

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2008.